

Complejo de esclerosis tuberosa, principales características y manifestaciones cutáneas. A propósito de un caso en pediatría

Tuberous Sclerosis Complex, Main Characteristics and Cutaneous Manifestations. A Pediatric Case

Zully Johanna Ballesteros Zárate,¹ Andrea Estefanía Pardo Heredia² y Juan Sebastián Martínez Martínez³

¹ Médico cirujano, Hospital Santa Casa, Río de Janeiro, Brasil.

² Estudiante de noveno semestre de medicina, Universidad Industrial de Santander.

³ Médico general, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

RESUMEN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un síndrome neurocutáneo, caracterizado principalmente por convulsiones y angiofibroma que se manifiesta a muy temprana edad. Tiene un componente genético autosómico dominante, sin embargo, sólo 30% de los casos son de origen familiar. El manejo debe ser multidisciplinar y el tratamiento es individualizado, donde se destacan los antiepilépticos, inmunosupresores y procedimientos con láser de CO₂ o de erbio para el manejo de lesiones cutáneas. Se presenta el caso de un escolar de nueve años quien cursó con convulsiones, angiofibromas, máculas hipocrómicas y parche de Shagreen en el primer año de vida. El diagnóstico se determinó con criterios clínicos y se correlacionó con antecedente familiar. Actualmente presenta daño multisistémico en la piel, el cerebro, la retina y el riñón.

PALABRAS CLAVE: esclerosis tuberosa, angiofibroma, convulsiones.

ABSTRACT

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a neurocutaneous syndrome, characterized by seizures and angiofibromas in childhood. It is an autosomal dominant disease, however only 30% of cases are family related. Management must be multidisciplinary and the treatment could be with antiepileptics, immunosuppressants, CO₂ and erbium laser. We report a case of a 9-year-old boy who presented seizures, angiofibromas, hypomelanotic macules and shagreen patches (*peau de chagrin*) in his first year of life. Diagnosis was confirmed by clinical criteria and family history, with multiple complications on skin, brain, retina, and kidney.

KEYWORDS: tuberous sclerosis, angiofibroma, convulsions.

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un síndrome neurocutáneo que tiene un componente genético autosómico dominante, con penetrancia casi completa y expresividad variable. Está relacionado con mutaciones en dos genes, TSC1 o TSC2, que codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, y se comportan como supresoras tumorales. Se manifiesta a temprana edad con formación de hamartomas y daño del sistema nervioso central, la piel, el riñón, el corazón, la retina, el pulmón, el hígado y la tiroides.¹⁻³ El paciente comenzó principalmente con convulsiones, sin embargo, en los primeros meses de vida puede encontrarse manifestaciones cutáneas.⁴

Se estima una incidencia de uno en cada 6 mil a uno en cada 15 mil nacidos vivos. Cerca de 30% de los casos

son heredados, mientras que 70% son secundarios a procesos de mutación espontánea, la mayoría de veces relacionados con TSC2,⁵ que se manifiesta con un fenotipo más severo de la enfermedad e inicio más temprano de las convulsiones.³

El propósito de este trabajo es resaltar los principales hallazgos del CET que orienten al diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno, enfocado en la prevención de las complicaciones en esta patología.

Presentación del caso

Se trata de un escolar de nueve años, producto de primera gestación, quien a los tres meses de edad cursó con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, en el primer año de vida presentó máculas hipocrómicas tipo “hoja de

CORRESPONDENCIA

Juan Sebastián Martínez Martínez ■ jsmartinez106@gmail.com ■ Teléfono: (57) 3144 0273 32
Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Avenida Central del Norte 39-115, C.P. 150003, Boyacá, Colombia.

fresno” distribuidas en la cara, el tronco y las extremidades. Desde entonces está en seguimiento en las áreas de neuropediatría y dermatología.

En estudios de extensión, las neuroimágenes documentan lesiones hipodensas subcorticales frontoparietales y nódulos subependimarios (figuras 1 y 2). A los siete años, el estudio de oftalmología documenta disminución de agudeza visual bilateral por hamartomas en retina.

En el último año, la ecografía de vías urinarias con micronódulos en parénquima renal bilateral sugieren angiomiolipomas y quistes corticales simples en el riñón izquierdo.

Por agrupación de manifestaciones y antecedente familiar con similares características cutáneas, fue valorado en el área de genética, donde se le catalogó con criterios clínicos positivos para CET.

En la última valoración dermatológica se encontraron placas hiperpigmentadas en la frente (figuras 3 y 4), máculas hipopigmentadas que comprometen el tórax, la espalda y el abdomen, nódulos dorso-lumbares (figuras 5 y 6), pápula pediculada en columna, además de pápulas eritematosas en las mejillas y el surco nasogeniano (figura 7).

Análisis y discusión del caso

Algunas manifestaciones clínicas del CET pueden encontrarse desde el nacimiento, sin embargo, suelen ser evidentes en el transcurso de los primeros años de vida de los pacientes y no necesariamente son patognomónicas de esta entidad.

Los hallazgos en la piel son muy variados, pero las placas hipomelanóticas son las lesiones más frecuentes hasta

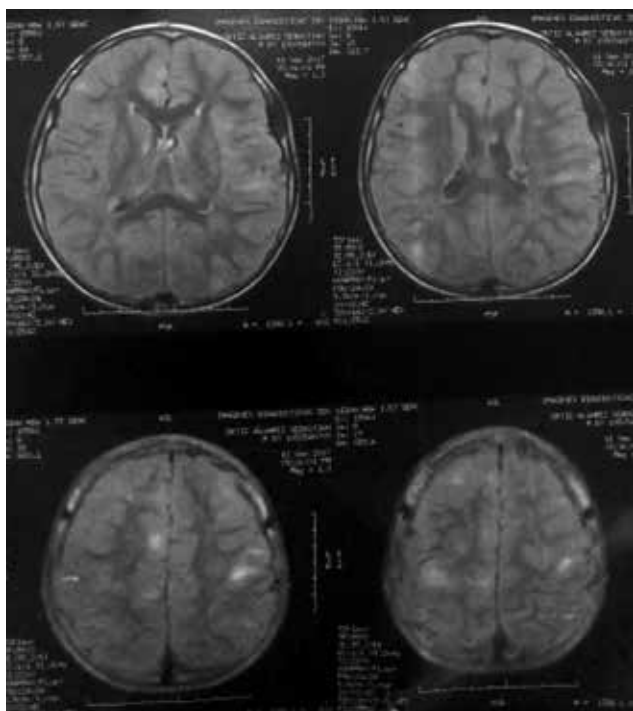


Figura 1. Resonancia de cráneo: la secuencia T1 presenta densidades subcorticales (displasia cortical).

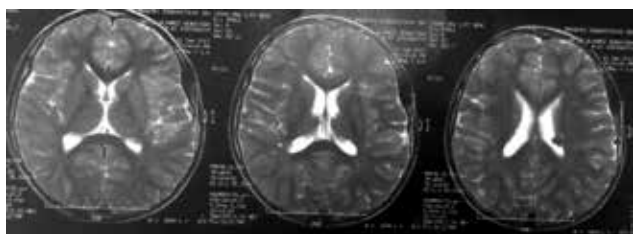


Figura 2. Resonancia de cráneo: la secuencia T2 presenta densidades nodulares en ventrículos laterales (nódulos subependimarios).



Figuras 3 y 4. Placas hiperpigmentadas en el rostro (placa cefálica fibrosa).



Figuras 3 y 4. Placas hiperpigmentadas en el rostro (placa cefálica fibrosa).



Figura 5. Mácúlas hipopigmentadas en el tórax y el abdomen.



Figura 6. Mácúlas hipopigmentadas en el dorso y parche de Shagreen en la región dorsal.

en 90% de los pacientes mayores de cinco años, y junto con los angiofibromas, constituyen las primeras manifestaciones en la infancia temprana.^{4,6}

Los angiofibromas aumentan en prevalencia con la edad, hasta 75% en niños mayores de nueve años. Se localizan principalmente en las mejillas, la nariz y el surco



Figura 7. Múltiples pápulas en la región de las mejillas, surco nasogeniano, pápulas filiformes en el dorso nasal y columnela.

nasolabial, está dado por pápulas y eventuales nódulos rojizos o cafés, suaves al tacto, brillantes, que se distribuyen de forma simétrica en el rostro.^{1,2,4,6}

La placa fibrosa cefálica se localiza en la frente o en el cuero cabelludo con características macroscópicas similares al nevo sebáceo, sin embargo, a nivel histológico, el tumor se caracteriza por la proliferación de tejido colagenoso denso y esclerótico, con disminución de las fibras elásticas y puede considerarse uno de los marcadores tempranos del complejo.⁷

El parche de Shagreen es otro hallazgo dermatológico importante, aparece en la primera década de la vida como una placa extensa en la espalda baja con un aspecto de piel de naranja, de color pardo-amarillento y se considera un tipo de hamartoma del tejido conectivo.^{1,4,7}

El daño neurológico se evidencia en 80% de los casos, e incluye convulsiones, trastornos cognitivos, alteración en el comportamiento y trastornos del espectro autista, causado por la presencia de tubérculos corticales o nódulos subependimarios, detectados por RNM a partir de los 18 meses, los cuales se convierten en quistes o experimentan procesos de calcificación que alcanzan dimensiones que requieren manejo quirúrgico.^{1-3,8} Por otra parte, el hamartoma astrocítico está presente hasta en 50% de los pacientes y clínicamente cursa con disminución de la visión.^{3,5,9}

Los angiomiolipomas renales muestran una incidencia de 75%, con una aparición promedio a los 10 años. La presentación es unilateral o bilateral y están acompañados o no de múltiples quistes renales, que representan riesgo de hemorragia.^{1,3,5}

El diagnóstico médico del CET suele ser difícil, sobre todo por la falta de asociación de las diferentes expresiones clínicas que no son exclusivas del complejo. Actual-

mente se utilizan los criterios recomendados por el consenso internacional de esclerosis tuberosa realizado en el año 2012, donde son suficientes dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores para el dictamen^{3,5} (tabla 1).

El caso que presentamos cumple con siete criterios mayores dados por múltiples placas hipomelanóticas, placa cefálica, parche de Shagreen, hamartomas en la retina, displasia cortical y nódulos subependimarios por hallazgos en RNM, así como angiomiolipomas, estos últimos detectados por ecografía renal; además cuenta con un criterio menor que son los quistes renales múltiples. Es importante recalcar que el inicio de los episodios epilépticos fue a los tres meses de edad, lo cual concuerda con lo que encontramos en la revisión realizada de la literatura; asimismo se destacan los antecedentes familiares, donde el padre y el abuelo presentan lesiones dermatológicas similares, lo que permite inferir que se trata de una forma familiar y no una mutación de novo de la enfermedad.

No se hicieron pruebas moleculares ya que éstas se reservan sólo para casos de difícil diagnóstico o para determinar si la enfermedad está presente en la fase prenatal.⁵

Es importante el seguimiento en pacientes asintomáticos con parientes en primer o segundo grado con CET, al igual que casos sospechosos o ya diagnosticados, para una revisión periódica que prevea los posibles daños, siem-

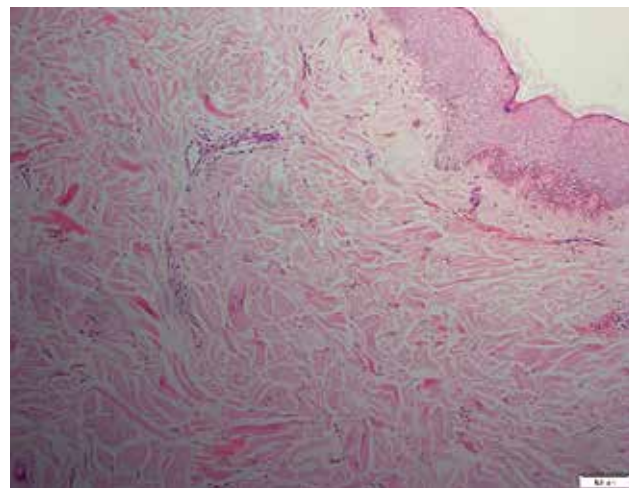
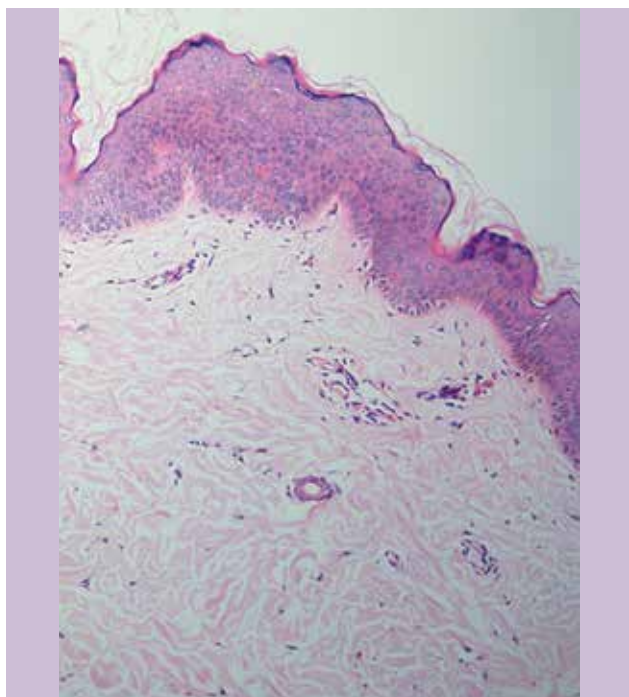
Tabla 1. Criterios diagnósticos para complejo de esclerosis tuberosa*

| CRITERIOS MAYORES | CRITERIOS MENORES |
|---|------------------------------|
| Máculas hipomelanóticas ≥ 3 de al menos 5 mm de diámetro | Lesiones cutáneas en confeti |
| Angiofibromas ≥ 3 o placa cefálica fibrosa | Hoyos en esmalte dental >3 |
| Fibroma ungueal ≥ 2 | Fibromas intraorales >2 |
| Parche Shagreen (nevus conjuntivo) | Parcheacrómico de la retina |
| Hamartomas retinales múltiples | Quistes renales múltiples |
| Displasia cortical | Hamartomas no renales |
| Nódulos subependimarios | |
| <i>Astrocitoma de células gigantes subependimario</i> | |
| <i>Rabdomioma cardíaco</i> | |
| <i>Linfangioleiomiomatosis</i> | |
| Angiolipomas | |

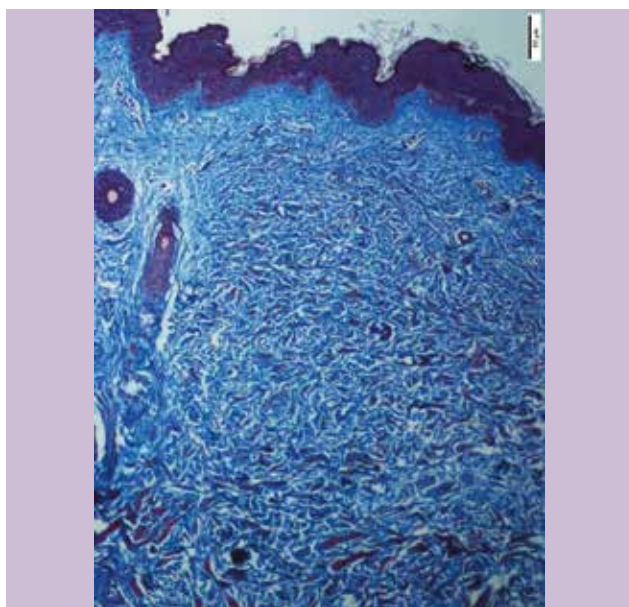
* Adaptación de los autores con base en ^{12,7,12}
En cursivas los criterios encontrados en el paciente.

pre de la mano de un equipo multidisciplinar apoyado en exámenes como RNM cada uno a tres años hasta los 25 años de edad, ecocardiograma y ecografía renal cada seis meses cuando es un caso sintomático, y en mujeres mayores de 18 años se sugiere TAC pulmonar¹ por mayor incidencia de linfangiomatosis pulmonar.

En el manejo farmacológico se cuenta con varias opciones, como la rapamicina, con la que se han descrito buenos resultados en el tratamiento de angiomiolipomas, linfangiomatosis, rabdomiomas cardíacos y angiofibro-



Figuras 8 y 9. X10 (HE) corte de piel en el cual se observa tendencia a la fibrosis en dermis superficial y profunda con notable disminución de anexos cutáneos



Figuras 10 y 11. X10 y X40 (tricrómico) Coloración especial de tricrómico de Masson con extensa y marcada fibrosis en dermis superficial y profunda. Igualmente se evidencia epidermis a la atrofia.

mas faciales, no obstante, una vez que se suspende el tratamiento las lesiones vuelven a evolucionar.¹³

Las lesiones en la piel, sobre todo los fibromas faciales, se pueden tratar con láser de CO₂ o láser de erbio.^{1,7} Otras intervenciones más invasivas incluyen cirugía vascular, cirugía con láser ablativo y cirugía excisional.⁷

El tratamiento de la epilepsia depende de la causa, y el manejo farmacológico puede ser vigabatrina, carbamazepina, ácido valproico, hormona adrenocorticotrópica o prednisolona. En casos de epilepsia espasmódica o focalizada, la vigabatrina corresponde a la primera línea de manejo para pacientes que comienzan con convulsiones antes de un año,^{5,10} como en el caso que presentamos. La opción quirúrgica se reserva para cuadros de epilepsia refractaria a los anticonvulsivantes, sin embargo tiene tasas de efectividad muy variables en la reducción de las convulsiones, que van de 25 a 90%, por lo que se debe tratar al paciente de forma individual.¹⁰

Conclusión

El CET es uno de los síndromes neurocutáneos más representativos, es importante destacar que cualquier hallazgo dermatológico asociado a convulsiones dentro de los primeros meses de vida está sujeto a sospecha y merece ser estudiado. Abordar la enfermedad de forma oportuna desde un enfoque multidisciplinario permite evitar complicaciones a corto y largo plazos asociadas a la historia natural de la enfermedad, lo que mejora la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres V, Contreras GA, Serrano N, Páez MC y Guzmán C, Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión del tema y presentación de caso, *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* 2011; 19:76-81.
2. Salas O, Brooks M y Acosta T, Síndromes neurocutáneos identificables por el médico general integral mediante examen físico identificable Neurocutaneous Syndromes at General Comprehensive Medical Physical Examination, *Rev Cuba Med Gen Integr* 2013; 29:325-35.
3. Cammarata F, Lacruz MA, Stock F, Vidales C y Michele C, Aspectos clínicos y genéticos del complejo esclerosis tuberosa, *Arch Venez Pueric Pediatr* 2017; 80:27-33.
4. Jacks SK y Witman PM, Tuberous sclerosis complex : an update for dermatologists, *Pediatr Dermatol* 2015; 32:563-70.
5. Carapetian S, Tuberous sclerosis complex: a review, *Pediatr Ann* 2017; 46:166-71.
6. Saponaro A, Hervat V, Ubaldini G y Casas J, Placa fibrosa de la frente o del cuero cabelludo. Un marcador cutáneo temprano del complejo de la esclerosis tuberosa, *Revista Argentina de Dermatología* 2010; 91:1-5.
7. Cardis MA, Marie C y Deklotz C, Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role, *Arch Dis Child* 2017; 109:858-63.
8. Zhang L, Jiang X, Chen N, Hao N, Zhou D y Li J, Progressive cystic lesion in a middle-aged patient with tuberous sclerosis complex, *Medicine* 2018; 97:1-4.
9. Dhami A, Vijayalakshmi P y Bhende M, Tuberous sclerosis complex with Best's vitelliform macular dystrophy : A combined presentation, *Indian J Ophthalmol* 2018; 66:295-6.
10. Nguyen Q, Darconte MD y Hebert AA, The cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex, *Am J Med Genet* 2018; 178:321-5.